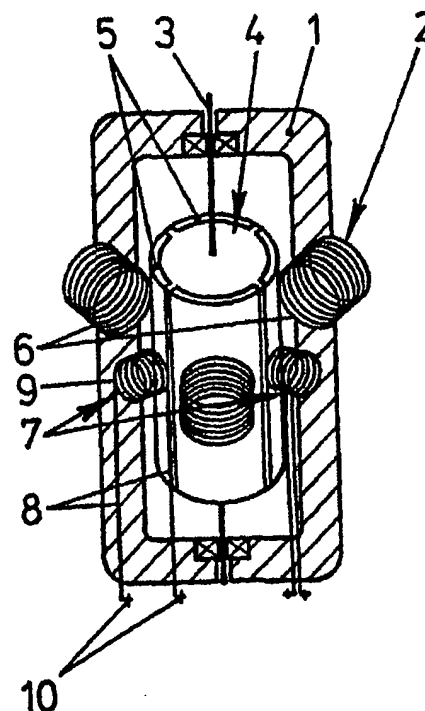


PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



BEST AVAILABLE COPY

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 281/00</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/61568</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Oktober 2000 (19.10.00)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02570</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. März 2000 (23.03.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 16 108.9 9. April 1999 (09.04.99) DE</p> <p>(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brünigstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder: FRICK, Wendelin; Schornmühlstrasse 3, D-65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald 42, D-65719 Hofheim (DE). HEUER, Hubert; Am Sportfeld 74, D-55270 Schwabenheim (DE). SCHÄFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7, D-65239 Hochheim (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02570</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. März 2000 (23.03.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 16 108.9 9. April 1999 (09.04.99) DE</p> <p>(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brünigstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder: FRICK, Wendelin; Schornmühlstrasse 3, D-65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald 42, D-65719 Hofheim (DE). HEUER, Hubert; Am Sportfeld 74, D-55270 Schwabenheim (DE). SCHÄFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7, D-65239 Hochheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02570</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. März 2000 (23.03.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 16 108.9 9. April 1999 (09.04.99) DE</p> <p>(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brünigstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder: FRICK, Wendelin; Schornmühlstrasse 3, D-65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald 42, D-65719 Hofheim (DE). HEUER, Hubert; Am Sportfeld 74, D-55270 Schwabenheim (DE). SCHÄFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7, D-65239 Hochheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>			
<p>(54) Title: 1,4-BENZOTHAZEPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES SUBSTITUTED BY SUGAR RADICALS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND THE USE THEREOF</p> <p>(54) Bezeichnung: MIT ZUCKERRESTEN SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTHAZEPIN-1,1-DIOXIDDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to substituted 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives and to the acid addition salts thereof. The invention discloses 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives of formula (I), wherein R¹, R², R³ and Z have the cited descriptions, the physiologically compatible salts thereof and physiologically functional derivatives, as well as methods for producing the same. The compounds are suited for use, e.g. as hypolipidemic agents.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate und deren Säureadditionssalze. Es werden 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate der Formel (I), worin R¹, R², R³ und Z die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verfahren zu deren Herstellung, beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.</p>				



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

Mit Zuckerresten substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren

5 Verwendung

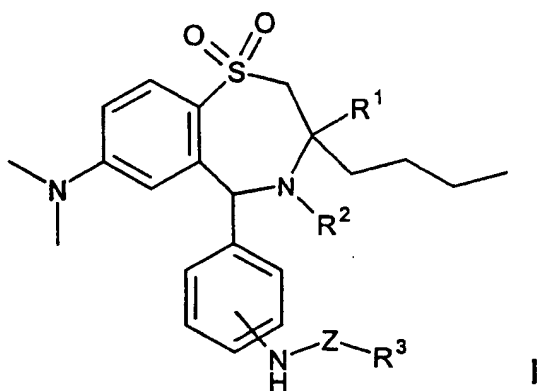
Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate, deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10 Es sind bereits 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. PCT Anmeldung Nr. PCT/GB 95/01884, Veröffentlichungs-Nr. WO 96/05188].

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, bereits bei einer niedrigeren Dosierung eine höhere Gallensäureausscheidung bewirken.

20

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

25

R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R^2 H, OH;

R^3 Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest
5 gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

Z $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-$, $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-NH-$,
10 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-O-$, $-(C=O)_n-C_1-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

15 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die
20 folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R^1 Ethyl, Propyl, Butyl;

R^2 H, OH;

R^3 Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest,
25 gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

Z $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-$, $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-NH-$,
30 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-O-$, $-(C=O)_n-C_1-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R¹ Ethyl, Butyl;

10

R² H, OH;

R³ Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

15

Z -(C=O)-C₀-C₄-Alkyl, eine kovalente Bindung;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

20 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze

25 anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in

30 besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

5

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten

10 hiervon zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder

15 nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den

20 Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

25

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten.

30 Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des

vom Salz abgeleiteten Benzothiazepin-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der

5 Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten

10 kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder

15 Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des

20 zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat,

25 Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,

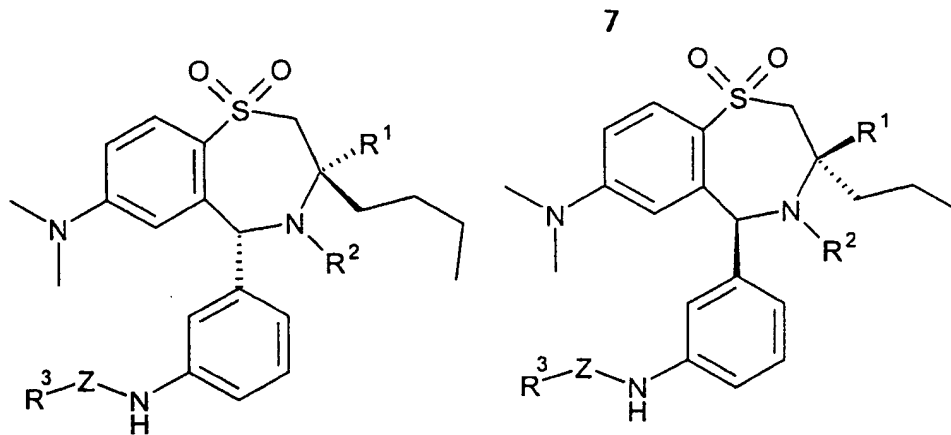
30 Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen

Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Isomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:



Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminozucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren. Beispielfhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Glucosäure, Galaktosäure, Mannonsäure, Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galaktarsäure.

Mit Dizucker sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen. Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der α - oder β -Form auftreten. Beispielfhaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des

Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen. Die Verbindungen können gegebenenfalls auch in Kombination mit Statinen, wie z.B. Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Lovastatin oder Atorvastin verabreicht werden. Folgende Befunde belegen die pharmakologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die biologische Prüfung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgte durch den Perfusionstest. Diese Prüfung untersucht die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf den Gallensäuretransport im Ileum. Es wurden die Diastereomerengemische der Verbindungen geprüft.

Der Perfusionstest wurde wie folgt durchgeführt:

Experimenteller Aufbau

Männliche Wistar Ratten (Gewichtsbereich 250-350 g) wurden mit Urethan (1.5 g/kg i.p.) narkotisiert und der Gallengang wurde kanüliert mit einem Polyethylenschlauch. Acht cm proximal zur Ileocöcalklappe wurde ein Einschnitt ins Ileum durchgeführt und ein Silikon-Adapter für Schläuche eingenäht. Eine zweite Inzision mit Implantation eines entsprechenden Silikon-Adapters wurde im Zökum durchgeführt. Siliconschläuche wurden an die Adapter angeschlossen, um orthograd und offen (nicht rezirkulierend) das Ileum mit Perfusionspuffer mit einer Perfusionsgeschwindigkeit von 1mL/min zu perfundieren.

Die Perfusionsschläuche wurden mit Perfusionspuffer gefüllt (137 mM NaCl, 0.9 mM CaCl₂, 0.51 mM MgCl₂, 8.1 mM Na₂HPO₄, 2.7 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄) (pH 7,4), 1 % (v/v) Ethanol + 1 % DMSO. Der Perfusionspuffer enthielt die Testverbindungen in Konzentrationen wie angegeben oder das Vehikel. Der Puffer wurde auf 37°C vorgewärmt. Der Perfusionspuffer enthielt 3 mM Taurocholsäure (TCA), die wiederum mit 1000 dpm/μl ³H TCA als Marker gelabelt war.

Studiendesgin und Auswertung der Ergebnisse

Es wurde ein experimenteller Ansatz gewählt, der die Bestimmung der Hemmung des Gallensäuretransportes am individuellen Tier erlaubte. Die Galle wurde in 10 min Intervallen über 90 min gesammelt (im Falle einer sich anschließenden Auswaschphase zur Testung der Reversibilität über einen Zeitraum bis 160 min. Die Perfusion der Vehikel enthaltenden Pufferlösung über 40 min (Prä-Testsubstanz) wurde gefolgt von einer Perfusion mit Perfusionspuffer, die die Testverbindung in der zu prüfenden Konzentration enthielt (bis 90 min)

Für die Berechnung der prozentualen Hemmung durch die Testverbindung wurden die dpms (disintegrations per min/Zerfälle pro Minute von ^3H -TCA) in der Galle von 80-90 min (Ende der Perfusion mit der Testsubstanz) auf die Sammelperiode 30-40 min während der Vorphase bezogen, wenn in der Kontrollphase die Ausscheidung der ^3H -TCA ihr Maximum und Plateau erreicht hatte. Es wurde die EC_{50} (= Effective concentration 50) als die wirksame Konzentration zwischen den Hemmwerten unterschiedlicher Konzentration errechnet, die die maximale Gallensäureausscheidung um 50% hemmte.

Ergebnisse

Tabelle 1:

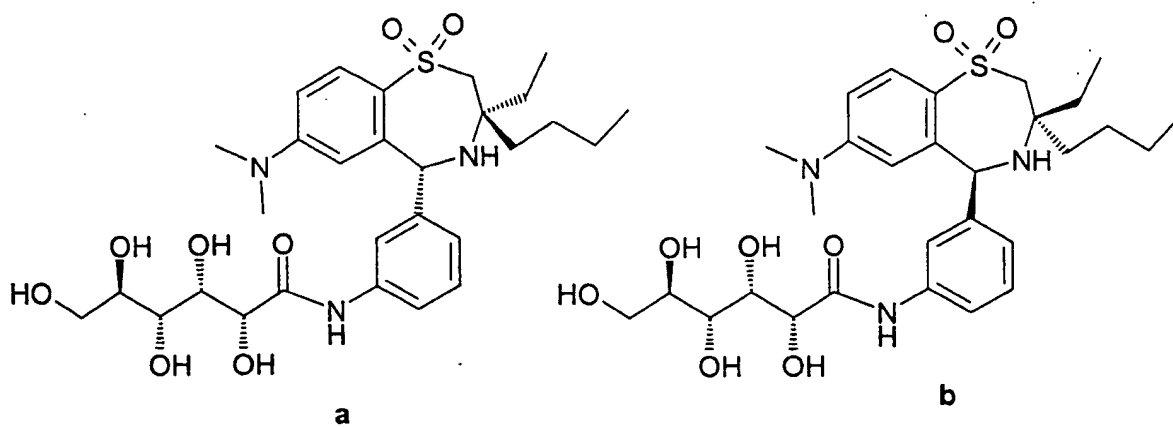
Verbindungen aus Beispiel	EC ₅₀ Ileum-perfusion (µM)
1	0,09
2	0,15
3	0,22
4	0,72
5	0,4
6	0,09
7	1,4
Vergleichsbeispiel	
1	9,8

5

Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen eine um den Faktor 7 bis 100 bessere Wirkung aufweisen.

- 10 Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

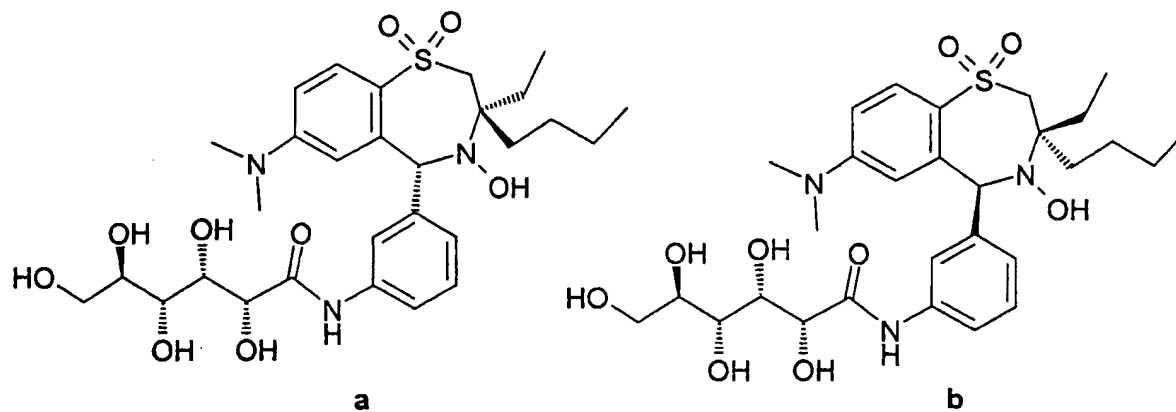
Beispiel 1



5

$C_{29}H_{43}N_3O_8S$ (593.74). MS $(M + H)^+ = 594.3$

Beispiel 2



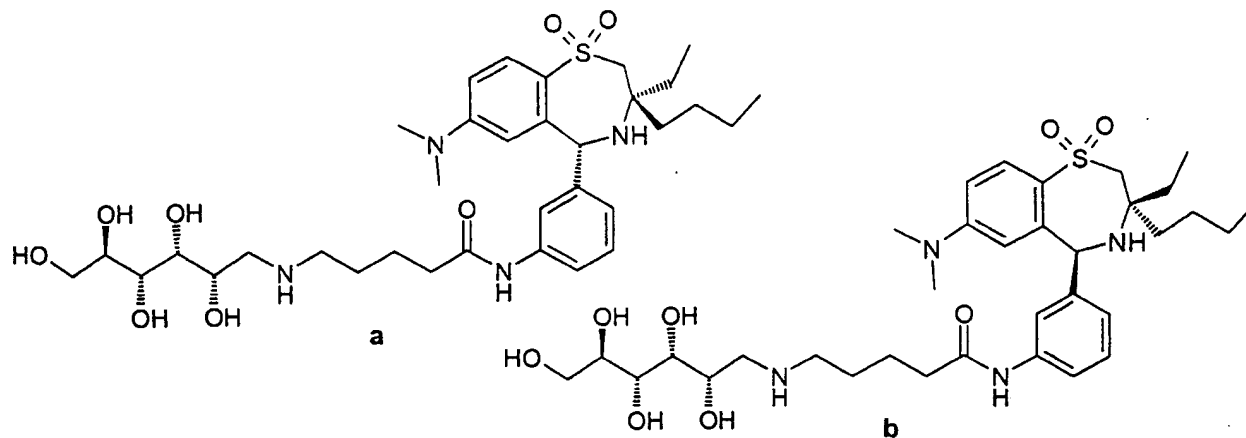
10

$C_{29}H_{43}N_3O_9S$ (609.74), MS $(M + H)^+ = 610.4$

15

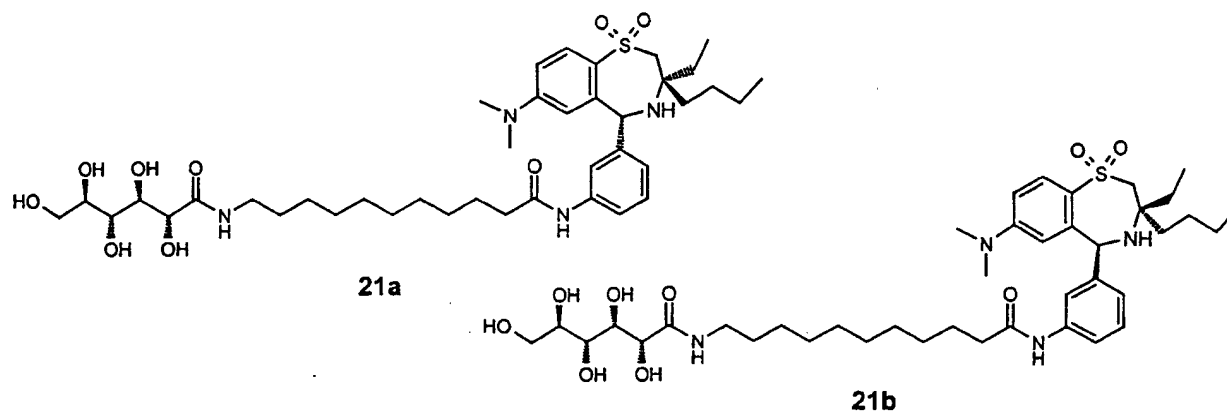
12

Beispiel 3



5 $C_{34}H_{54}N_4O_8S$ (678.89). MS $(M + H)^+ = 679.4$

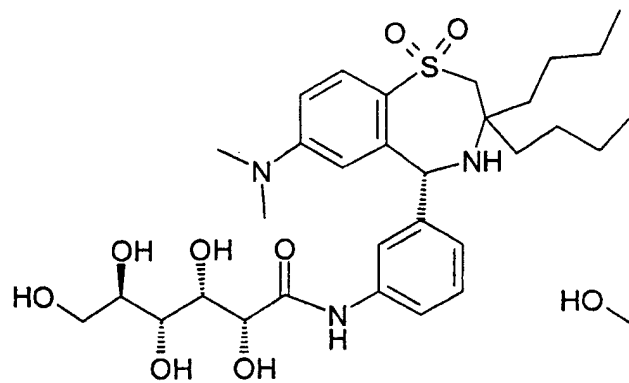
Beispiel 4



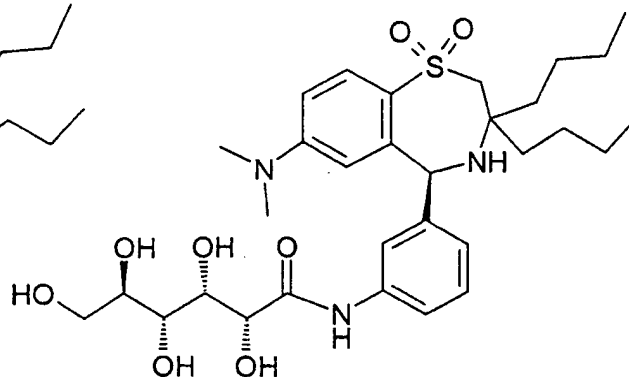
10 $C_{41}H_{64}N_4O_9S$ (777.03). MS $(M + H)^+ = 777.6$

13

Beispiel 5



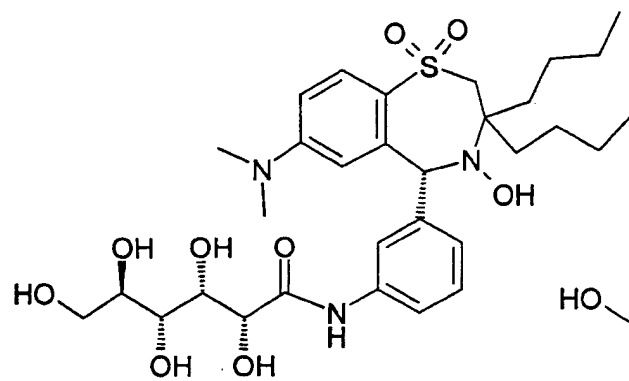
11a



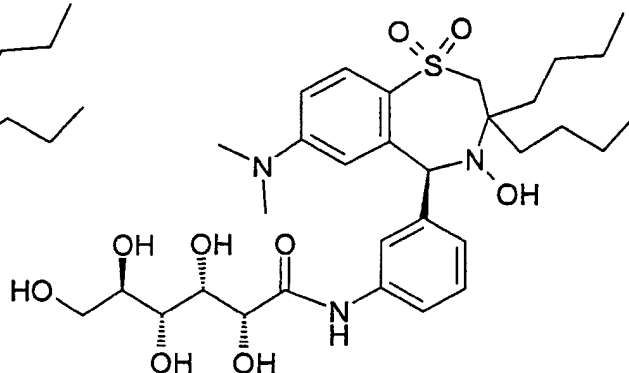
11b

5 C₃₁H₄₇N₃O₈S (621.79). MS (M + H)⁺ = 622.4

Beispiel 6



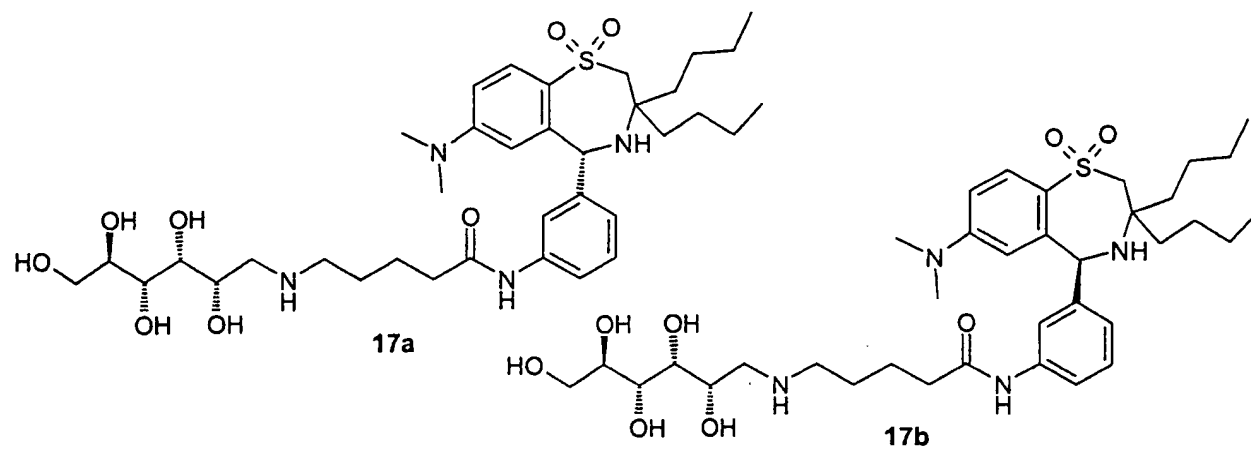
13a



13b

10 C₃₁H₄₇N₃O₉S (637.79). MS (M + H)⁺ = 638.5

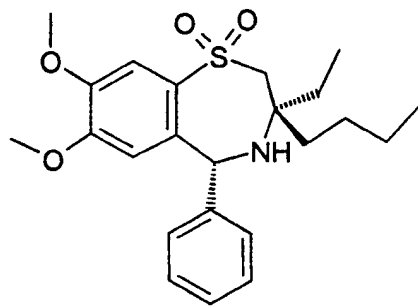
Beispiel 7



5 $C_{36}H_{58}N_4O_8S$ (706.94). MS $(M + H)^+ = 707.6$

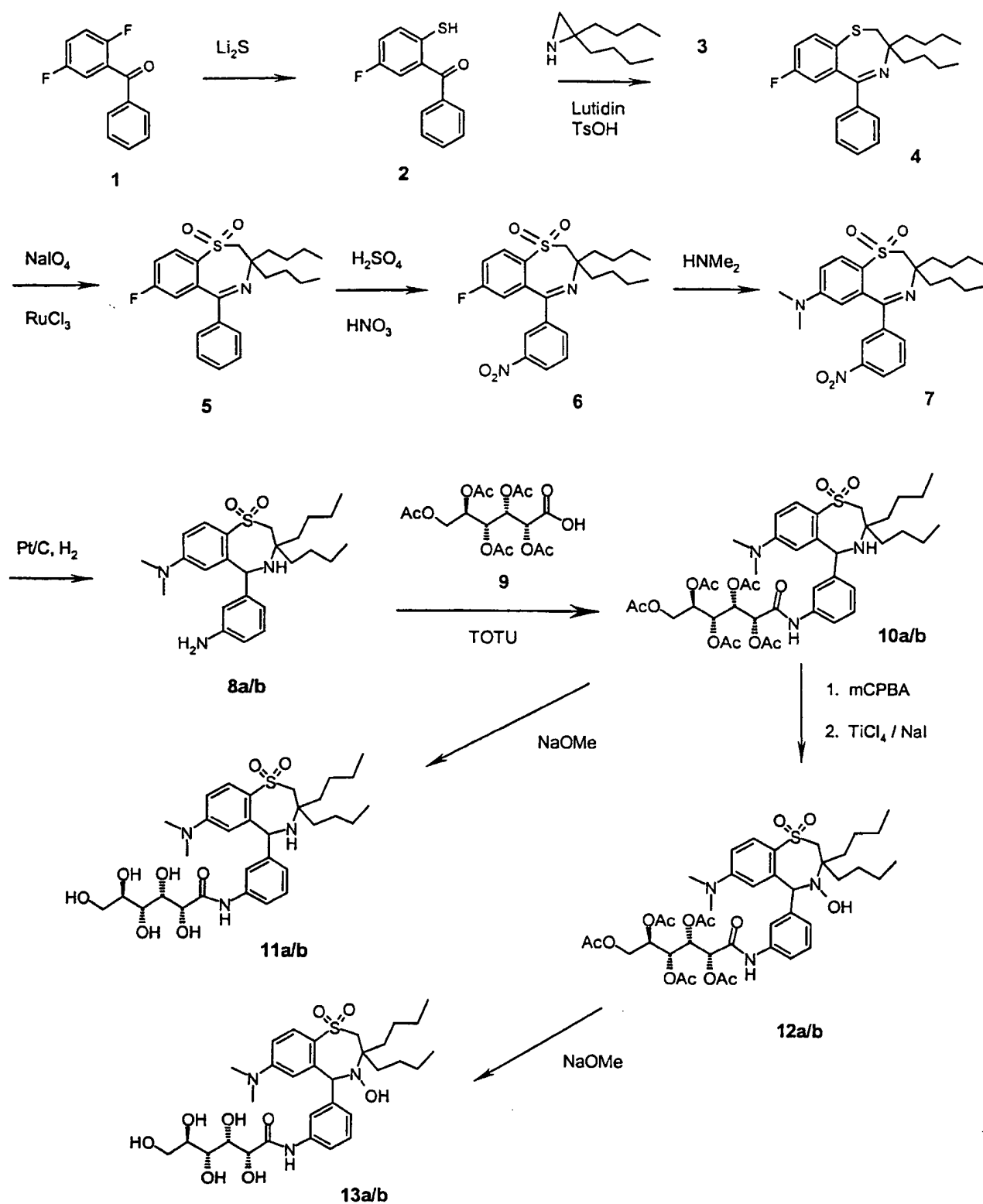
Vergleichsbeispiel aus WO 96/05188 (Beispiel Nr. 20, 264W94(Glaxo Wellcome)):

10 Vergleichsbeispiel 1

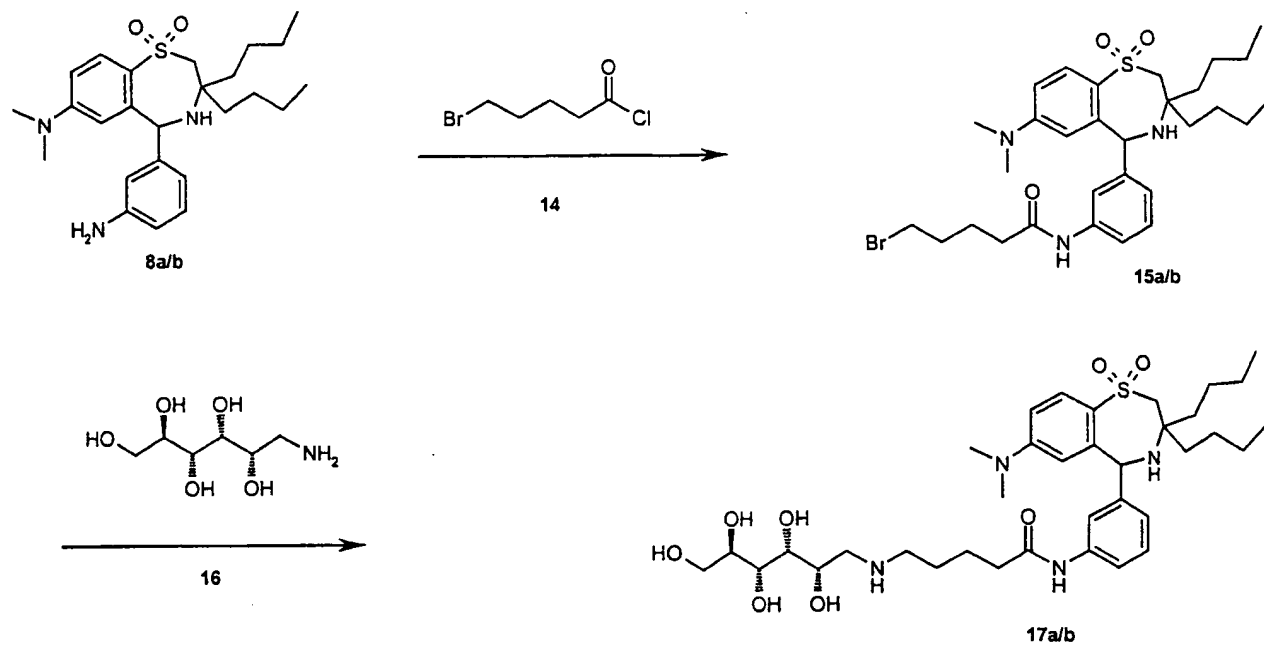


Die Beispiele wurden wie folgt hergestellt:

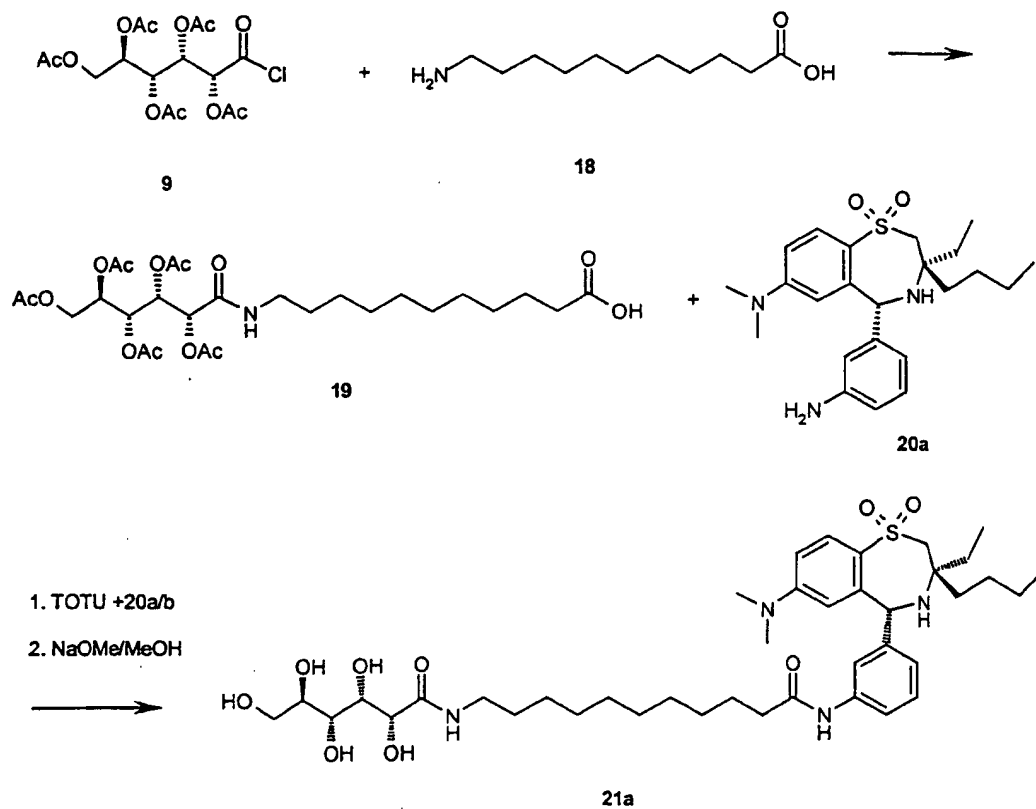
Formelschema 1



Formelschema 2



5 Formelschema 3



Synthese von Verbindung 2:

20g (91.6 mmol) 2,5-Difluorbenzophenon **1** (Fluka) werden in 400 ml DMSO gelöst. Unter Argon werden 7.0g (150 mmol) Lithiumsulfid (Fluka) zugegeben. Nach drei
5 Std. bei 120°C läßt man auf RT abkühlen. Es wird mit 200 ml 2 M HCl aq. und 500 ml Ethylacetat geschüttelt. Die organische Phase wird noch zweimal mit NaCl- Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhält 24g Rohprodukt **2** als rötliches Öl. DC (n- Heptan/ Ethylacetat 3:1). R_f = 0.3, Edukt **1** R_f = 0.4. C₁₃H₉FOS (232.28). MS (M+H)⁺ = 233.1.

10

Synthese von Verbindung 4:

7g Rohprodukt **2**, 2.5g (16 mmol) Dibuthylaziridin **3** (R. Gauthier et al., J. Organomet. Chem. 140 (1977) 245 - 255) und 300mg p-Toluolsulfonsäure werden
15 in 100 ml Lutidin gelöst. Die Reaktionslösung wird drei Std. am Wasserabscheider gekocht. Danach wird eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 3.6g (61%) **4** als farbloses Öl. DC (n- Heptan/ Ethylacetat 9:1). R_f = 0.5. C₂₃H₂₈FNS (369.55). MS (M+H)⁺ = 370.3.

20 Synthese von Verbindung 5:

3.6g (9.7 mmol) **4** und 6.0g NaIO₄ werden in 100 ml Acetonitril, 50 ml Methylenchlorid und 30 ml Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 200mg RuCl₃ läßt
25 man 2 Std bei Raumtemperatur kräftig rühren. Die Lösung wird mit 200 ml Ethylacetat verdünnt und 2x mit NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ wird eingeeengt und mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 3.47g (89%) **5** als amorpher Feststoff. DC (n- Heptan/ Ethylacetat 4:1). R_f = 0.5, Edukt **4** R_f = 0.6. C₂₃H₂₈FNO₂S (401.55). MS (M+H)⁺ = 402.2.

30

Synthese von Verbindung 6:

3.47g (8.6 mmol) **5** werden in 24 ml Nitriersäure (aus 14 ml HNO₃ und 10 ml H₂SO₄) gelöst. Die Reaktionstemperatur wird durch Kühlen auf 20°C gehalten. Nach 30 Minuten gießt man die Lösung auf eine Mischung aus 700g Eis und 200 ml

5 Ethylacetat. Die wässrige Phase wird abgetrennt und vorsichtig viermal mit 150 ml gesättigter NaHCO₃- Lsg. gewaschen. Dann wird über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 3.0g (78%) **6** als amorpher Feststoff. DC (n- Heptan/ Ethylacetat 4:1). R_f = 0.4. C₂₃H₂₇N₂O₄SF (446.54). MS (M+H)⁺ = 447.2.

10

Synthese von Verbindung 7:

3.0g (6.7 mmol) **6** werden in 50 ml 33 % igen HNMe₂ in Ethanol (Fluka) gelöst und eine Std. bei 50°C gerührt. Danach läßt man auf RT abkühlen und filtriert das
15 entstandene Produkt. Ausbeute 2.86g (90%) **7** gelblich Kristalle Schmp. 188°C. DC (n- Heptan/ Ethylacetat 2:1). R_f = 0.5, Edukt **7** R_f = 0.6. C₅₂H₃₃N₃O₄S (471.62). MS (M+H)⁺ = 472.3.

Synthese von Verbindung 8a/b als Enantiomergemisch::

20

1.05g (2.2 mmol) **7** werden in 30 ml Toluol suspendiert und 500 mg Platin auf Aktivkohle (10% ig) zugegeben. Es wird 30 Std. bei 150 bar Wasserstoffdruck und 100°C im Schüttelautoklav hydriert. Zur Aufarbeitung filtriert man über Kieselgel, wäscht mit 100 ml Methanol nach, engt ein und reinigt den Rückstand mit

25 Flashchromatographie. Ausbeute 495 mg (48%) **8a/b** als amorpher Feststoff. DC (n- Heptan/ Ethylacetat 1:1). R_f = 0.3. C₂₅H₃₇N₃O₂S (443.65). MS (M+H)⁺ = 444.3.

Synthese von Verbindung 10a/b als Diastereomergemisch:

30 80 mg (0.18 mmol) **8a/b** und 100 mg (0.24 mmol) Penta-O-acetyl-D-gluconsäure (Org. Synth. Band 5, 887) werden in 4 ml DMF (Dimethylformamid) gelöst. Nacheinander werden dazu 100 mg (0.3 mmol) TOTU (Fluka), 35 mg (0.24 mmol) Oxim (Hydroxyimino-cyanessigsäure-ethylester; Fluka) und 0.1 ml (0.78 mmol)

NEM (4-Ethyl-morpholin) zugegeben. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird mit 20 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (Ethylacetat/ n-Heptan 2:1) gereinigt und man erhält
5 130 mg (86%) **10a/b** als amorpher Feststoff. DC (Ethylacetat/ n-Heptan 2:1) $R_f = 0.3$. Das Produkt **10a/b** hat die gleiche Retention wie das Edukt **8a/b**, färbt allerdings mit 2 M Schwefelsäure unterschiedlich. $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{13}\text{S}$ (131.97), MS $(\text{M} + \text{H})^+ = 832.6$.

Synthese von Verbindung **11a/b** als Diastereomerengemisch:

10 130 mg (0.16 mmol) **10a/b** werden in 5 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0.2 ml einer methanolischen 1 M Natriummethanolat- Lösung läßt man eine Stunde bei Raumtemperatur stehen. Dann wird mit methanolischer HCl- Lösung neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/
15 Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3) gereinigt und man erhält 78 mg (80%) **10a/b** als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3). $R_f = 0.4$. $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ (621.80). MS $(\text{M} + \text{H})^+ = 622.4$.

Synthese von Verbindung **12a/b** als Diastereomerengemisch:

20 618 mg (0.74 mmol) **10a/b** werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst und 385 mg (2.23 mmol) 70 % ige m-Chlorperbenzoesäure (Fluka) zugegeben. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit NaHCO_3 - Lsg. gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO_4 wird eingeeengt und man erhält 700 mg
25 Rohprodukt. Dieses Rohprodukt wird in 28 ml einer 0.05 M TiCl_4 / Acetonitril- Lsg. gelöst. Nach Zugabe von 300 mg festem NaI läßt man 15 Minuten rühren. Zur Aufarbeitung wird mit 150 ml Ethylacetat verdünnt und mit 100 ml 2 M Natriumthiosulfat- Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt.
30 Ausbeute 550 mg (87% über 2 Stufen) **12a/b** als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1:2). $R_f = 0.3$, Edukt **10a/b** $R_f = 0.35$. $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{14}\text{S}$ (847.99). MS $(\text{M} + \text{H})^+ = 848.5$.

Synthese von Verbindung 13a/b als Diastereomerengemisch:

550 mg (0.65 mmol) **12a/b** werden in 20 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0.3 ml einer methanolischen 1 M Natriummethanolat- Lösung läßt man eine Stunde bei
5 Raumtemperatur stehen. Dann wird mit methanolischer HCl- Lösung neutralisiert und eingeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3) gereinigt und man erhält 370 mg (89%) **13a/b** als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3). $R_f = 0.4$. $C_{31}H_{47}N_3O_9S$ (637.80). MS (M + H)⁺ = 638.4.

10

Synthese von Verbindung 15a/b als Diastereomerengemisch:

719 mg (1.6 mmol) **8a/b** werden in 30 ml Methylenchlorid und 2 ml Triethylamin gelöst. Zu dieser Lösung tropft man 0.5 ml (3.7 mmol) **14** und läßt 15 Minuten bei
15 Raumtemperatur stehen. Die Lösung wird anschließend über Kieselgel filtriert und mit 100 ml Ethylacetat nachgewaschen. Nach dem Einengen wird der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 950 mg (95%) **15a/b** als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1:1). $R_f = 0.4$. $C_{30}H_{44}BrN_3O_3S$ (606.67). MS (M+H)⁺ = 607.3.

20

Synthese von Verbindung 17a/b als Diastereomerengemisch:

897mg (1.47 mmol) **15a/b** werden in 20 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 1.3 g (7.1 mmol) **16** (Glucamin, Fluka) wird zwei Stunden auf 80°C erwärmt. Danach wird mit
25 50 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3) gereinigt und man erhält 700 mg (67%) **17a/b** als amorphen Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3). $R_f = 0.4$. $C_{36}H_{58}N_4O_8S$
30 (706.95). MS (M + H)⁺ = 707.4.

Synthese von Verbindung 19:

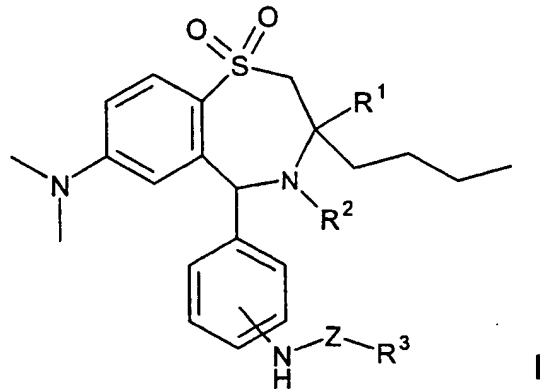
8.0 g (18.8 mmol) **9** (Penta-O-acetyl-D-gluconsäurechlorid; Org. Synth. Band 5, 887) werden zu einer Suspension von 8.0 g (40 mmol) **18** (Fluka) in 150 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Diese Suspension wird 20 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Anschließend werden 500 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wird nochmals mit 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird dreimal mit Natriumchloridlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Ausbeute 9.5 g (86%) **19** als farbloses Öl. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/ 3). $R_f = 0.8$. $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_{13}$ (589.64). MS $(\text{M} + \text{H})^+ = 590.4$.

Synthese von Verbindung **21a/b** als Diastereomerengemisch:

200 mg (0.34 mmol) **19**, 70 mg (0.17mmol) **20a/b** (**20a/b** wird analog **8a/b** dargestellt, indem man mit 2-Butyl-2-ethyl-aziridin (R.Gauthier et al., J. Organomet. Chem. 140 (1977) 245 – 255) und **1** die Reaktionssequenz von Formelschema 1 durchführt), 240 mg TOTU, 80 mg Oxim und 0.3 ml NEM werden in 4 ml DMF analog der Vorschrift für Verbindung **11a/b** umgesetzt. Nach Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1) erhält man 60 mg (46%, über zwei Stufen) **21a/b** als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1). $R_f = 0.2$. $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ (777.04). MS $(\text{M} + \text{H})^+ = 777.8$.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



5

worin bedeuten

R^1 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

10

R^2 H, OH;

R^3 Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, , wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

15

Z $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-$, $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-NH-$, $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-O-$, $-(C=O)_n-C_1-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$, eine kovalente Bindung;

20

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

25

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, das
5 einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R^1 Ethyl, Propyl, Butyl;

R^2 H, OH;

10 R^3 Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

15 Z $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-$, $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-NH-$,
 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}-Alkyl-O-$, $-(C=O)_n-C_1-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

20 m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

25 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R^1 Ethyl, Butyl;

30 R^2 H, OH;

R^3 Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

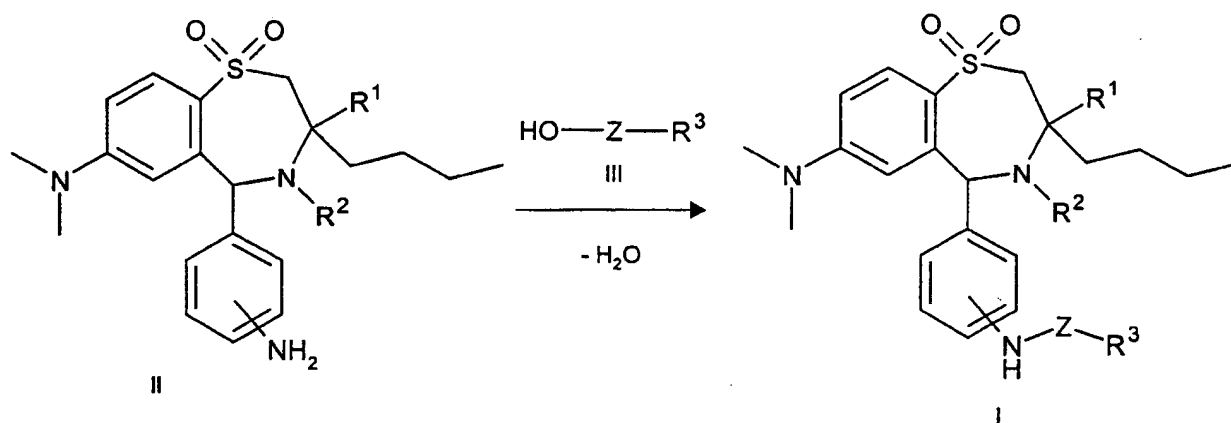
Z $-(C=O)-C_0-C_4$ -Alkyl, eine kovalente Bindung;

5

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man nach

10 folgendem Formelschema



ein Amin der Formel II, in der R^1 , R^2 und R^3 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III, in der R^3 und Z die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, unter Wasserabspaltung zu einer Verbindung der Formel I umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliche Salz oder ein physiologisch funktionelles Derivat überführt.

20 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Statine.

7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.
8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere
5 der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
- 10 9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Beeinflussung des
15 Serumcholesterinspiegels.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention arteriosklerotischer Erscheinungen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.